

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

PAT-NO: JP401221364A

DOCUMENT-IDENTIFIER: JP 01221364 A

TITLE: HIV REVERSE TRANSCRIPTASE INHIBITOR
AND ANTITUMOR AGENT

PUBN-DATE: September 4, 1989

INVENTOR-INFORMATION:
NAME

TAKEUCHI, TOMIO
UMEZAWA, KAZUO
HIROSE, SONOKO
MURAOKA, YASUHIKO
TAKETSURU, HIROFUMI
NOGAMI, TAKASHI

ASSIGNEE-INFORMATION:
NAME

MICROBIAL CHEM RES FOUND

COUNTRY
N/A

APPL-NO: JP63002544

APPL-DATE: January 11, 1988

INT-CL (IPC): C07D219/12, A61K031/47 , A61K031/495 ,
A61K031/535

US-CL-CURRENT: 546/106

ABSTRACT:

PURPOSE: To obtain the title drug by using acridines including some novel compounds as an active ingredient, thus having excellent reverse transcriptase inhibitory activity against human immunodeficiency virus (HIV) with weak cytotoxicity, thus being expected to treat AIDS.

CONSTITUTION: The objective inhibitor contains, as an active ingredient, an acridine derivative of formula I [R is alkylene, formula II (R₂, R₁ are H, lower alkyl, amino, lower alkyl, n is 0 or 1); R₁ is lower alkyl; X is halogen; Y is basic group] or its acid adduct, for example, a novel compound of formula III [R' is alkylene, formula IV (R₂" is lower alkylene, amino-lower-alkyl); formula V, formula VI, formula VII; where, when R' is alkylene, Y is a group other than -NH₂] or its acid adduct. The compound of formula I is obtained by condensation reaction of a compound of formula VIII (X'=X) with an amine of formula IV. The amount of the active ingredient in the preparation is 0.01~100wt.%.

COPYRIGHT: (C)1989,JPO&Japio

⑫ 公開特許公報(A)

平1-221364

⑤ Int. Cl.⁴

識別記号

庁内整理番号

④ 公開 平成1年(1989)9月4日

C 07 D 219/12
A 61 K 31/47
31/495
31/535

ADU

8413-4C

ADY

審査請求 未請求 請求項の数 2 (全9頁)

⑤ 発明の名称 HIV逆転写酵素阻害剤および抗腫瘍剤

② 特 願 昭63-2544

② 出 願 昭63(1988)1月11日

⑦ 発 明 者 竹 内 富 雄 東京都品川区東五反田5丁目1番11号
 ⑦ 発 明 者 梅 沢 一 夫 東京都渋谷区広尾3-1-2-505
 ⑦ 発 明 者 広 瀬 園 子 東京都品川区中延2-10-17-203
 ⑦ 発 明 者 村 岡 靖 彦 東京都板橋区高島平3-11-2-1107
 ⑦ 発 明 者 竹 鶴 弘 文 埼玉県与野市下落合5-13-23
 ⑦ 発 明 者 野 上 尚 東京都北区志茂3-17-10
 ⑦ 出 願 人 財団法人微生物化学研究会 東京都品川区上大崎3丁目14番23号
 ⑦ 代 理 人 弁理士 竹田 和彦

明 細 書

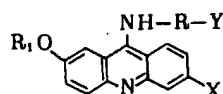
(2) 一般式

1. 発明の名称

HIV逆転写酵素阻害剤および抗腫瘍剤

2. 特許請求の範囲

(1) 一般式

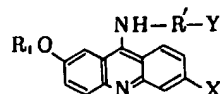


〔式中、Rはアルキレン基または下記式



(式中、R₂またはR₂'は水素原子、低級アルキル基またはアミノ低級アルキル基を示し、nは0または1の整数を示す。)で表わされる基、R₁は低級アルキル基、Xはハロゲン原子、Yは塩基性基を示す。〕

で示されるアクリジン誘導体またはその酸付加塩を有効成分とするHIV逆転写酵素阻害剤および抗腫瘍剤に関するものである。



〔式中、R₁は低級アルキル基、Xはハロゲン原子、R'はアルキレン基または-(アルキレン)- $\overset{\text{R}_2'}{\underset{\text{低級アルキレン}}{\text{N}}}-(\text{低級アルキレン})-(\text{R}_2'$ は低級アルキル基またはアミノ低級アルキル基を示す。)、Yは-NH₂, -N $\overset{\text{NH}}{\underset{\text{O}}{\text{O}}}$, -NHCH $\overset{\text{NH}}{\underset{\text{O}}{\text{O}}}$, -NHCHNH₂を示す。但しR'がアルキレン基のとき、Yは-NH₂以外の基を示す。〕

で表わされる新規アクリジン誘導体またはその酸付加塩

3. 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

本発明は後天性免疫不全症候群(AIDS)の治療薬などとして期待されるヒト免疫不全症ウイルス(HIVと略す。)の逆転写酵素阻害剤お

よび抗腫瘍剤に関するものである。

(従来の技術と解決しようとする課題)

後天性免疫不全症候群(AIDS)の原因であるHIVはレトロウイルスであり、その逆転写酵素は抗HIV物質探索の標的の一つと考えられる。既にアドリマイシンなどが、トリ白血病毒の逆転写酵素を阻害することが知られている(文献: Journal of Antibiotics 40巻396-399, 1987)が、それは強い毒性を示す。そこでHIVの逆転写酵素に対する阻害活性が強く、細胞毒性の弱い新規な化合物の創製と開発が要望されている。

(課題を解決するための手段)

本発明者等は、上記の要望に応えるべく研究を行っている。そして、本発明者等は、下記の一般式(1)で示されるアクリジン誘導体がHIVの逆転写酵素阻害活性が強く、細胞毒性がアドリマイシンなどに比べ遙かに弱い化合物であることを見だし、本発明を完成した。

即ち、本発明は一般式

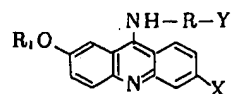
原子、アミノ基、低級アルキル基またはフェニル基を示す。)などの基をあげることができる。

本発明において、アルキル基としては例えばメチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、イソブチル基、アミル基、イソアミル基、ヘキシル基、ヘプチル基、^オオクチル基、ノニル基、デシル基などのC₁~C₁₀の直鎖もしくは分枝のアルキル基をあげることができる。

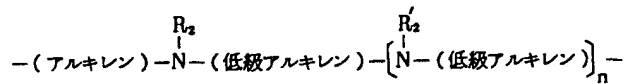
低級アルキル基としてはメチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、イソブチル基、アミル基、イソアミル基などのC₁~C₅のアルキル基などをあげることができる。

アルキレン基としては直鎖でも分枝していてもよく、例えば直鎖部分がC₁~C₁₀のものがあげられる。例えば-(CH₂)-、-(CH₂)₂-、-(CH₂)₃-、-(CH₂)₄-、-(CH₂)₅-、-(CH₂)₆-、-(CH₂)₇-、-(CH₂)₈-、-(CH₂)₉-、-(CH₂)₁₀-、

$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ -\text{CH}_2-\text{CH}-\text{CH}_2- \end{array}$ 、 $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \\ | \quad | \\ -\text{CH}_2-\text{C}-\text{CH}_2- \end{array}$ 、 $\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5 \\ | \\ -\text{CH}_2-\text{CH}-\text{CH}_2- \end{array}$ などがあげられる。



(式中、Rはアルキレン基または下記式



(式中、R₂またはR'₂は水素原子、低級アルキル基またはアミノ低級アルキレン基を示し、nは0または1の整数を示す。)で表わされる基、^{R₁は低級アルキル基}YXはハロゲン原子、Yは塩基性基を示す。]

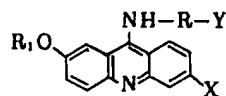
で示されるアクリジン誘導またはその酸付加塩を有効成分とするHIV逆転写酵素阻害剤および抗腫瘍剤に関するものである。

本発明において、Yの塩基性基としては塩基性の基であれば特に制限はないが、例えば $-\text{N} \begin{smallmatrix} \text{R}_3 \\ \text{R}_4 \end{smallmatrix}$ (式中、R₃およびR₄はそれぞれ水素原子、低級アルキル基、ω-ヒドロキシ低級アルキル基、ω-アミノ低級アルキル基)、 $-\text{N} \begin{smallmatrix} \text{O} \end{smallmatrix}$ 、 $-\text{N} \begin{smallmatrix} \text{R}_5 \end{smallmatrix}$ (R₅は水素原子またはω-アミノ低級アルキル基を示す。)、 $-\text{NH}-\overset{\text{R}_6}{\underset{|}{\text{C}}}=\text{NH}$ (R₆は水素

低級アルキレンとしては直鎖でも分枝していてもよく、例えば直鎖部分がC₁~C₅のものがあげられる。

ハロゲン原子としてはクロル原子、ブロム原子などがあげられる。

次に本発明で使用する一般式(1)における化合物を例示すると次の通りである。



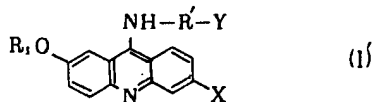
第 1 表

化合物No.	R ₁	X	R	Y	略 称
1	CH ₃ -	Cl	-(CH ₂) ₂ -	-NH ₂	AE
2	'	'	-(CH ₂) ₃ -	'	AP
3	'	'	-(CH ₂) ₄ -	'	AB
4	'	'	-(CH ₂) ₅ -	'	APN
5	'	'	-(CH ₂) ₆ -	'	AH
6	'	'	-(CH ₂) ₇ -	'	AHP
7	'	'	-(CH ₂) ₃ -	-N(CH ₃) ₂	DMP
8	'	'	-(CH ₂) ₂ -	-NHCH ₂ CH ₂ OH	HEE
9	'	'	-(CH ₂) ₃ -	-N $\begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \text{O} \end{array}$	MOP
10	'	'	'	$\begin{array}{c} \text{NH} \\ \\ -\text{NHCH} \end{array}$	FIP
11	'	'	'	$\begin{array}{c} \text{NH} \\ \\ -\text{NHCNH}_2 \end{array}$	GP
12	'	'	-(CH ₂) ₂ -NH-(CH ₂) ₂ -	-NH ₂	AEE
13	'	'	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -(\text{CH}_2)_3-\text{N}-(\text{CH}_2)_3- \end{array}$	-NH ₂	APMP
14	'	'	$\begin{array}{c} \text{C}_2\text{H}_5\text{NH}_2 \\ \\ -(\text{CH}_2)_2-\text{N}-(\text{CH}_2)_2- \end{array}$	-NH ₂	BAEE
15	'	'	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -(\text{CH}_2)_3-\text{N}-(\text{CH}_2)_3- \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{NH} \\ \\ -\text{NHCH} \end{array}$	FPMP

第 1 表 つづき

化合物No.	R ₁	X	R	Y	略 称
16	CH ₃ -	Cl	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -(\text{CH}_2)_3-\text{N}-(\text{CH}_2)_3- \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{NH} \\ \\ -\text{NHCNH}_2 \end{array}$	GPMP
17	'	'	-(CH ₂) ₂ -NH-(CH ₂) ₂ -NH-(CH ₂) ₂ -	-NH ₂	AEEE
18	'	'	-(CH ₂) ₃ -NH-(CH ₂) ₃ -NH-(CH ₂) ₃ -	-NH ₂	APPP
19	'	'	-(CH ₂) ₃ -	-N $\begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \text{N} \end{array}$ -(CH ₂) ₃ NH ₂	APPYP
20	'	'	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{CH}-(\text{CH}_2)_3- \end{array}$	-N(C ₂ H ₅) ₂	DEMB
21	'	'	$\begin{array}{c} \text{CH}_2 \quad \text{CH}_3 \\ \quad \\ -\text{CH}_2-\text{C}-\text{CH}_2- \end{array}$	-NH ₂	ADMP

上記化合物のうち一般式(I)



〔式中、 R_1 は低級アルキル基、 X はハロゲン原子、 R' はアルキレン基または-(アルキレン)- $\overset{R_2}{N}$ -(低級アルキレン)-(R_2 は低級アルキル基またはアミノ低級アルキル基を示す。)、

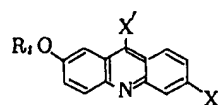
Y は $-NH_2$ 、 $-N\text{---}$ (五元環) $-O-$ 、 $-NH\overset{NH}{\underset{||}{C}}H$ 、 $-NH\overset{NH}{\underset{||}{C}}NH_2$ を示す。但し R' がアルキレン基または-(アルキレン)- NH -(低級アルキレン)-のとき、 Y は $-NH_2$ 以外の基を示す。〕

で表わされるアクリジン誘導体またはその酸付加塩は新規化合物である。

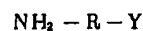
本発明の化合物は、通常公知方法、例えば J. Chem. Soc., Chem. Commun., (1980), 1298-1300 などに記載の方法もしくはそれに準じて合成することができる。

即ち、一般式(II)

あげることができる。



(式中、 R_1 および X は前記と同じ意味を表わし、 X' はハロゲン原子を意味する。)で表わされる2-アルコキシ-6,9-ジハロゲノアクリジンと一般式(III)

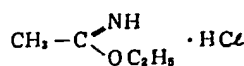


(式中、 R および Y は前記と同じ意味を表わす。)で表わされるアミンとを、該アミンが液体のときは通常このアミンを溶媒とし、該アミンが固体もしくは液体でも他の溶媒を併用した方がよいときは、不活性溶媒の存在の下に、縮合させることによって得ることができる。縮合は通常 60° 〜溶媒の沸点の範囲で加熱することによって行うことができる。アミンは一般式(II)の化合物に対して等モル以上好ましくは1.5モル〜2モル以上である。

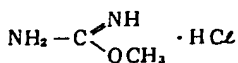
一般式(III)の化合物としては次のようなものを

略称	名称	一般式IIの化合物
ED	エチレンジアミン	$NH_2(CH_2)_2NH_2$
PD	1,3-プロパンジアミン	$NH_2(CH_2)_3NH_2$
BD	1,4-ブタンジアミン	$NH_2(CH_2)_4NH_2$
PND	1,5-ペンタンジアミン	$NH_2(CH_2)_5NH_2$
HD	1,6-ヘキサレンジアミン	$NH_2(CH_2)_6NH_2$
HPD	1,7-ヘプタンジアミン	$NH_2(CH_2)_7NH_2$
DMDP	N,N' -ジメチル-1,3-ジアミノプロパン	$NH_2(CH_2)_3N(CH_3)_2$
HEED	N-ヒドロキシエチルエチレンジアミン	$NH_2(CH_2)_2NH(CH_2)_2OH$
APM	3-アミノプロピルモホリン	$NH_2(CH_2)_3N\text{---}$ (五元環) $-O-$
BAEA	ビス(2-アミノエチル)アミン	$NH_2(CH_2)_2NH(CH_2)_2NH_2$
BAPM	ビス(3-アミノプロピル)メチルアミン	$NH_2(CH_2)_3N(CH_3)(CH_2)_3NH_2$
TAEA	トリス(2-アミノエチル)アミン	$NH_2(CH_2)_2N(CH_2)_2NH_2$

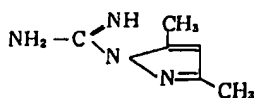
TET	トリエチレンチトラミン	$\text{NH}_2(\text{CH}_2)_2\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$
TPT	トリプロピレンチトラミン	$\text{NH}_2(\text{CH}_2)_3\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{NH}(\text{CH}_2)_3\text{NH}_2$
BAPP	1,4-ビス(3-アミノプロピル)ピペラジン	$\text{NH}_2(\text{CH}_2)_3\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$
ADEB	3-アミノ-1-ジエチルアミノプロタン	$\text{CH}_3\text{CH}(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$
DMPD	2,2-ジメチル-1,3-プロパンジアミン	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{NH}_2$



IAI



OMIU



DMCA

上記縮合反応によって得られる一般式(I)の化合物は必要に応じてクロマトグラフィー処理、溶媒抽出など一般的に公知な方法を用いて分離精製を行うことができる。

一般式(I)の化合物は酸と塩を形成し、通常塩酸塩などの薬理学上許容される塩の形で使用される。

前記一般式(I)の化合物をHIV逆転写酵素阻害剤もしくは抗腫瘍剤として用いるときは、一般式(I)の化合物をそのまま、もしくは医薬用担体とともに製剤化して用いることができる。

製剤中における一般式(I)の化合物の含量は製剤により種々異なるが、通常0.01～100重

また一般式(I)においてYが

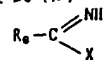
$$\begin{array}{c} \text{R}_6 \\ \text{||} \\ \text{-NH-C=NH} \end{array}$$

または

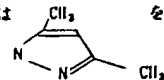
$$\begin{array}{c} \text{NH} \\ \text{||} \\ \text{-NHCNH}_2 \end{array}$$

で表される基である化合物

は、通常、前記一般式(I)で示されるアクリジンのうち、Yが-NH₂である化合物および一般式(IV)



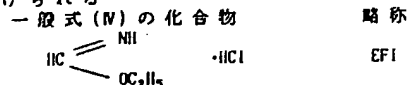
(式中、R₆は水素原子、アルキル基、アリール基またはアミノ基、Xはアルコキシ、アリールオキシ、ハロゲンまたは



で表されるイミデート、イミドイルハライド、置換アミジンを不活性溶媒、好ましくはメタノール、エタノールなどの低級アルコール、水、ジメチルホルムアミド(DMF)などの中で反応させることにより得ることができる。

反応は通常0°～溶媒の沸点で行うことができるが好ましくは10～100℃程度である。

一般式(N)の化合物としては例えば下記のものがあげられる



量%通常0.1～90%、好ましくは1～70重量%であり、残部は通常医薬品に使用される担体その他の補助剤からなる。

一般式(I)の化合物の毒性は細胞毒性で、いずれの化合物もI.C₅₀はおおよそ0.3以上でアドリアマイシンに比して十分の一以下と小さい。

次に本発明の製剤例を示す。

製剤例1.

化合物(I)の塩酸塩30重量部に対し精製水を加え全量を2000部としてこれを溶解後ミリポアフィルターGSタイプを用いて除菌ろ過する。

この溶液2gを10mlのバイアル瓶にとり凍結乾燥し、1バイアルに化合物(I)の塩酸塩30mgを含む凍結乾燥注射剤を得た。

(作用)

次に一般式(I)の化合物のHIV逆転写酵素阻害活性ならびに細胞毒性の評価試験について以下に記載する。

(i) HIV逆転写酵素阻害活性

HIV感染細胞培養上清を9.5%ポリエチレ

ングリコールで3時間処理した後、遠心分離して 2.5×10^6 PFU/mlのHIV溶解液〔3.3%グリセロール、16.7 mM トリス-HCl (pH 7.5)、533 mM KCl、0.32%トリトンX-100、3.3 mM ジチオソレイトールに溶解〕を調製した。このように調製されたHIV溶解液の逆転写酵素活性はウサギ β -グロビン mRNA を鋳型、オリゴdTをプライマーとした場合のDNA合成を〔 α - 32 P〕dATP の取り込み率によって測定した。すなわち1 μ l のHIV溶解液9 μ l の酵素反応液(50 mM トリス-HCl (pH 8.3)、70 mM KCl、10 mM MgCl₂、30 mM メルカプトエタノール、90 nM dNTPs、3.3 μ g/ml オリゴdT、8.1 mU/ml ヒト胎盤 RNase インヒビター、5 μ g/ml β -グロビン mRNA、0.14 mCi/ml、〔 α - 32 P〕dATP)に加え37℃で30分間保温した後、10%トリクロ酢酸(TCA)を加えて反応を停止させた。

反応終了後は全反応液をニトロセルロースフィルターに載せて生成DNAを吸着させ、5

% TCA、20 mM ピロリン酸ナトリウムで洗浄して未反応〔 α - 32 P〕dATPを除去した。ニトロセルロースフィルター上の生成DNA量は放射能を測定して算出した。

酵素反応液に一般式(I)の化合物を加え、IC₅₀を測定した結果を、アドリアマイシン(ADMと略す)のそれと比較して第2表に示す。

(ii) 細胞毒性

5×10^3 個のマウスのリンパ性白血病細胞 P-388 に本発明の新規アクリジン誘導体を加え、攪拌後に培養した。48時間後の細胞増殖度をMTT法により測定した。本発明の新規アクリジン誘導体の IC₅₀ 値をアドリアマイシン(ADM)のそれと比較して第2表に示す。

さらに、本発明の新規アクリジン誘導体の HIV逆転写酵素阻害活性と細胞毒性の比を、ADMのそれと比較して第2表に示す。

第2表

化合物 No	略 称	I C ₅₀ (μ g/ml)		(A) / (B)
		HIV逆転写酵素阻害活性 (A)	P388細胞に対する毒性 (B)	
1	AE	12.5	0.265	47.2
2	AP	18	18.0	1.0
3	AB	10.5	0.23	45.7
4	APN	13.0	0.155	83.9
5	AH	7.6	0.47	16.1
6	AHP	9.5	1.35	7.0
7	DMP	27	0.7	38.6
8	HEE	15.0	1.25	12.0
9	MOP	46	3.2	14.4
10	FIP	4.9	0.66	7.42
12	AEE	8.4	0.46	18.3
13	APMP	6.8	0.32	21.3
14	BAEE	5.6	1.05	5.3
17	AEEE	11.0	0.43	25.6
18	APPP	3.7	0.41	9.0
19	APPYP	13	0.74	17.5
20	DEMB	38	1.9	20
21	ADMP	23	0.77	29.87

次に一般式(I)の化合物の製造例を示す。

製造例 1.

2-メトキシ-6,9-ジクロロアクリジン 3.5 g に、ビス(3-アミノプロピル)メチルアミン 10 ml を加えて80℃にて2時間加熱した。反応液にトルエン50 ml を加えて50 ml の水で4回洗った。トルエン相を分離し濃塩酸を加えると化合物 No 13 (APMP) の黄色結晶が析出した。メタノールから再結晶して黄色結晶を得た。

NMR: (60 MHz, CD₃OD)

δ 8.56 (1H, d, J=9), 7.4~8.1 (5H, m),
4.35 (2H, t, J=8), 4.06 (3H, s, OCH₃),
2.8~3.8 (6H, m), 2.95 (3H, s, N-CH₃),
1.9~2.8 (4H, m)

その他の物性値に関しては、本実施例と同様にし得られた化合物の物性値とともに第3表に示す。

第3表

化合物 No	略 称	MS [M+H] ⁺	Rf 値 (注1)		
			A	B	C
1	AE	302, 305	0.44	0.80	0.22
2	AP	316, 318	0.45	0.80	0.08
3	AB	330, 332	0.44	0.81	0.04
4	APN	344, 346	0.44	0.81	0.04
5	AH	358, 360	0.45	0.82	0.05
6	AHP	372, 374	0.45	0.83	0.07
7	DMP	344, 346	0.37	0.58	0.32
8	HEE	346, 348	0.44	0.80	0.33
9	MOP	386, 388	0.39	0.75	0.41
12	AEE	345, 347	0.38	0.66	0.03
13	APMP	387, 389	0.35	0.53	0.03
14	BAEE	388, 390	0.36	0.64	原 点
17	AEEE	388, 390	0.33	0.02	原 点
18	APPP	430, 432	0.11	0.01	原 点
19	APPYP	442, 444	0.38	0.69	0.44
20	DEMB		0.36	0.65	0.36
21	ADMP	328, 330	0.47	0.83	0.41

(注1) A:プロパノール 3:10% 蟻酸アンモン 1
 B:トルエン 40:メタノール 19:NH₄OH 1
 C:プロパノール 40:ピリジン 10:酢酸 3:水 12

第4表

化合物 No	略 称	MS [M+H] ⁺	Rf 値 (注1)		
			A	B	C
10	FIP	343, 345	0.42	0.76	0.14
11	GP	358, 360	0.45	0.79	0.02

(注1) A:プロパノール 3:10% 蟻酸アンモン 1
 B:トルエン 40:メタノール 19:NH₄OH 1
 C:プロパノール 40:ピリジン 10:酢酸 3:水 12

(発明の効果)

一般式(I)の化合物は優れた逆転写酵素阻害作用を有し、細胞毒性がアドレマイシンなどに比して著しく少なくAIDSの治療薬などとして期待される。

特許出願人

財団法人 微生物化学研究会

製造例 2.

化合物No 2 (AP) 59.4 ㏾とエチル・フォルムイミデート塩酸塩 59.3 ㏾を 5 ml のメタノールに溶解し、良く攪拌しながら 9.6.8 ㏾のトリエチルアミンを加えて室温にて 1 時間反応させる。反応液を減圧下に濃縮し、1%酢酸を含むメタノールで充填した 100 ML セファデックス LH-20 のカラムにそそぎ、1%酢酸を含むメタノールで展開する。溶出液を 5 g ずつ集める。13-15 番の分面を集めて減圧下に濃縮しアルカリ性にし、酢酸エチルで抽出する。

酢酸エチル層を乾固し、残査に 1 NHCl 0.5 ml を加え乾固した。エタノールから再結晶して化合物No 10 (FIP) の黄色結晶 16.8 ㏾を得た。

NMR: (60 MHz, CD₃, OD)

δ 8.55 (1H, d, J=9), 7.4~8.1 (6H, m),
 4.30 (2H, t, J=7), 4.06 (3H, s, OCH₃),
 3.55 (2H, t, J=7), 2.37 (2H, m)

その他の物性値は、同様にして得た化合物とともに第4表に示す。

手続補正書

平成元年 2月17日

特許庁長官 吉田 文毅 殿

1. 事件の表示

昭和 63 年特許願第 2544 号

2. 発明の名称

HIV 逆転写酵素阻害剤および抗腫瘍剤

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

東京都品川区上大崎 3 丁目 14 番 23 号

財団法人 微生物化学研究会

代表者 会長 市川 周二

4. 代理人

東京都千代田区富士見一丁目 11 番 2 号

日本化薬株式会社内

(6126) 弁理士 竹田 和彦

5. 補正命令の日付

(自発)

6. 補正により増加する発明の数

なし

7. 補正の対象

明細書の「特許請求の範囲」の欄及び

「発明の詳細な説明」の欄

8. 補正の内容

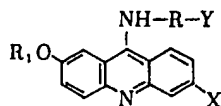
別紙の通り



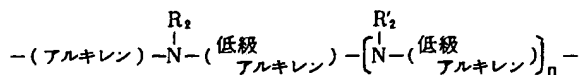
補 正 の 内 容

1. 明細書第1頁の特許請求の範囲を次の通り訂正する。

(1) 一般式



〔式中、Rはアルキレン基または下記式

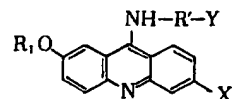


(式中、R₂またはR₂は水素原子、低級アルキル基またはアミノ低級アルキル基を示し、nは0または1の整数を示す。)で表わされる基、R₁は低級アルキル基、Xはハロゲン原子、Yは塩基性基を示す。]

で示されるアクリジン誘導体またはその酸付加塩を有効成分とするHIV逆転写酵素阻害剤および抗腫瘍剤。

4. 同第12頁8行目の「N, N'」を「N, N-」と訂正する。
5. 同第14頁1行目の「-NH-C(=NH)-」を「-NH-
 $\overset{\text{R}_6}{\underset{\text{R}_6}{\text{C}}}=\text{NH}$ 」と訂正する。
6. 同第14頁下から7行目の「これより」を「ことにより」と訂正する。
7. 同第16頁5行目の「I・C₉₀」を「IC₉₀」と訂正する。
8. 同第17頁下から6行目の「RNaso」を「RNase」と訂正する。
9. 同第21頁第3表中の化合物No. 1及21の行におけるMS[M+H]⁺の欄をそれぞれ下記の通り訂正する。
 化合物No. 1の「302, 305」を「302, 304」と訂正する。
 化合物No. 21の「328, 330」を「344, 346」

(2) 一般式



〔式中、R₁は低級アルキル基、Xはハロゲン原子、R'はアルキレン基または-(アルキレン)-N-(低級アルキレン)-(R₂は低級アルキル基またはアミノ低級アルキル基を示す。)、Yは-NH₂, -N $\begin{smallmatrix} \text{R}_2 \\ \text{O} \end{smallmatrix}$, -NH $\begin{smallmatrix} \text{NH} \\ \text{CH} \end{smallmatrix}$, -NH $\begin{smallmatrix} \text{NH} \\ \text{C} \end{smallmatrix}$ NH₂を示す。但しR'がアルキレン基のとき、Yは-NH₂以外の基を示す。]

で表わされる新規アクリジン誘導体またはその酸付加塩]

2. 同第4頁下から10行目の「誘導」を「誘導体」と訂正する。
3. 同第5頁最下行の「など」を「-CH(CH₃)-(CH₂)₃-など」と訂正する。

と訂正する。

10. 同第21頁下から2行目の「B」を「C」と訂正する。
11. 同第21頁最下行の「C」を「B」と訂正する。
12. 同第21頁の最下行の次に次の文を挿入する。
 「注2) MSは本化合物が塩素1個を含むことによる軽同位体と重同位体分子付加イオンを示す。」
13. 同第21頁下から3行目の「アンモン」を「アンモニウム水溶液」と訂正する。
14. 同第21頁第3表中の「R_f値」とあるを「R_f値(シリカゲルTLC)」と訂正する。
15. 同第2項下から6行目の「CD₃, OD」を「CD₃, OD」と訂正する。
16. 同第23頁第4表中の「R_f値」を「R_f値(シリカ^カゲルTLC)」と訂正する。

手 続 補 正 書

平成元年 4 月 20 日

特許庁長官 吉田 文毅 殿

17. 同第 23 頁(注 1)の A の行の「アンモン」を「アンモニア水溶液」と訂正する。
18. 同第 23 頁(注 1)の「B」を「C」と訂正する。
19. 同第 23 頁(注 1)の「C」を「B」と訂正する。
20. 同第 23 頁(注 1)の最後の行の次に、次の文を挿入する。
「(注 2) MS は本化合物が塩素 1 個を含むことによる軽同位体と重同位体分子付加イオンを示す。」

以 上

1. 事件の表示

昭和 63 年特許願第 2544 号

2. 発明の名称

H I V 逆転写酵素阻害剤および抗腫瘍剤

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

東京都品川区上大崎 3 丁目 14 番 23 号

財団法人 微生物化学研究会

代表者 会長 市川 篤二

4. 代理人

東京都千代田区富士見一丁目 11 番 2 号

日本化薬株式会社内

(6126) 弁理士 竹田 和彦

5. 補正命令の日付

平成元年 4 月 18 日

6. 補正の対象

平成元年 2 月 17 日付提出の手続補正書

の補正の内容の欄

7. 補正の内容

別紙の通り



補 正 の 内 容

- (1) 平成元年 2 月 17 日付手続補正書の第 4 頁下から 4 行目(第 15 項)の「同第 2 項」を「同第 22 頁」と訂正する。

以 上